PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6:
A61M 1/10, 1/12

(11) Numéro de publication internationale: WO 98/03212

(43) Date de publication internationale: 29 janvier 1998 (29.01.98)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01385

(22) Date de dépôt international: 24 juillet 1997 (24.07.97)

(30) Données relatives à la priorité:
96/09320 24 juillet 1996 (24.07.96) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): IST CAR-DIOLOGY S.A. [FR/FR]; Rue du Vieux Lavoir, Cainet, F-14480 Le Fresne Camilly (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GULDNER, Norbert [DE/DE]; Stettinerstrasse 12 h, D-23617 Stockelsdorf (DE). THUAUDET, Sylvain [FR/FR]; Rue du Vieux Lavoir, Cainet, F-14480 Le Fresne Camilly (FR). HUTZENLAUB, Jens [DE/DE]; Stromgasse 11, D-52064 Aachen (DE).

(74) Mandataires: BRUDER, Michel etc.; Cabinet Bruder, 46, rue Decamps, F-75116 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AU, CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.

(54) Title: BIOMECHANICAL HEART FOR EXTRA-AORTIC DIASTOLIC BALLOON PUMPING

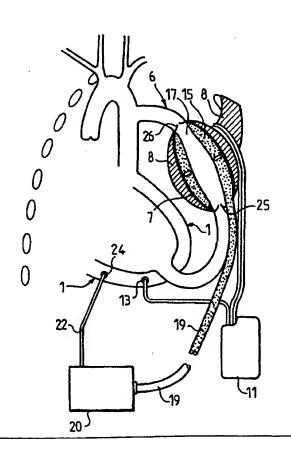
(54) Titre: COEUR BIO-MECANIQUE A CONTRE-PULSION DIASTOLIQUE EXTRA-AORTIQUE

(57) Abstract

A biomechanical heart comprising extra-aortic diastolic balloon pumping means consisting of a pump housing (7) arranged between two ducts (5, 9) of an aortic shunt (6) actuated by a muscle (8) energised by electric pulses. A balloon (15) with a substantially ring-shaped cross-section is inserted between the inner walls of the pump housing (7) to define an axial channel (17) communicating with said ducts (5, 9) of the aortic shunt (6). Said channel is connected via a flexible tube (19) to means (20) for injecting a gas flow into said balloon (15) to inflate same and thus reduce the cross-sectional area of flow of the axial channel (17), then deflating said balloon to increase said cross-sectional area of flow of the axial channel (17).

(57) Abrégé

La présente invention concerne un coeur bio-mécanique du type comportant des moyens de contre-pulsion diastolique extra-aortique, constitués d'une cage de pompage (7), disposée entre deux conduits (5, 9) d'une dérivation aortique (6) dont l'actionnement est commandé par un muscle (8) excité par des impulsions électriques. Ce coeur est caractérisé en ce que les parois internes de la cage de pompage (7), reçoivent un ballon (15) de section droite sensiblement annulaire, de façon à ménager un canal axial (17) en communication avec les deux conduits (5, 9) de la dérivation aortique (6), qui est relié par un tube souple (19) à des moyens (20) aptes à injecter dans ledit ballon (15) un flux gazeux apte à le gonfler, de façon à diminuer la section de passage du canal axial (17) puis à le dégonfler, de façon à augmenter ladite section de passage (17).



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LТ	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaidjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzegovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	1E	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israēl	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	ΙT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CC	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvege	zw	Zimbabwe
Ci	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun		démocratique de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Licchtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonic	LR	Lib ér ia	SG	Singapour		

PCT/FR97/01385 -

10

15

20

25

1

COEUR BIO-MECANIQUE A CONTRE-PULSION DIASTOLIQUE EXTRA-AORTIQUE

La présente invention concerne des perfectionnements aux coeurs bio-mécaniques du type utilisant, en tant qu'élément moteur, un muscle squelettique, et plus particulièrement un système de contre-pulsion diastolique extra-aortique inclus dans un tel coeur.

On connaît des coeurs bio-mécaniques qui se présentent sous la forme d'une pompe circulatoire susceptible d'être complètement implantée dans la cage thoracique d'un patient, en particulier dans les cas d'insuffisance cardiaque terminale. Cette pompe est actionnée par un muscle squelettique, par exemple le muscle grand dorsal, qui est soumis à une électrostimulation de telle façon que toute l'énergie pulsatoire de la pompe provienne du métabolisme du muscle qui en constitue en quelque sorte le moteur.

On sait qu'un tel coeur bio-mécanique offre l'avantage qu'il n'entraîne pas une réaction de rejet de l'organisme, du fait que le muscle est prélevé sur le patient dans lequel le coeur bio-mécanique est implanté. Pour pouvoir utiliser, en tant que moteur, un tel coeur bio-mécanique, il s'est avéré nécessaire de soumettre celui-ci, préalablement à sa mise en fonction, à un entraînement dynamique. Pour ce faire, le muscle squelettique est enroulé autour d'un appareil

WO 98/03212 PCT/FR97/01385 -

2

d'entraînement déformable susceptible de pouvoir se contracter en opposant une résistance à la contraction, et reprendre ensuite sa forme initiale, et on stimule le muscle squelettique, au moyen d'impulsions électriques périodiques, de manière à provoquer sa contraction et celle de l'appareil d'entraînement déformable et leur relaxation subséquente.

On a proposé, dans la demande de brevet WO 94/26326, de stimuler au cours d'une première étape, le muscle squelettique au moyen d'impulsions électriques ayant une fréquence allant en croissant en fonction du temps et au cours d'une seconde étape d'augmenter progressivement la résistance de l'appareil déformable d'entraînement à la contraction, premières et seconde étapes chevauchant se éventuellement quelque peu.

10

Un inconvénient majeur de ce système est qu'il nécessite, pour être pleinement efficace, de soumettre préalablement le muscle squelettique à l'entraînement précédemment mentionné, si bien qu'il n'est efficace qu'après un délai de l'ordre de 8 à 12 semaines, de sorte qu'il ne peut être utilisé que sur des patients en insuffisance cardiaque pré-terminale. Il ne peut donc pas être utilisé sur des patients en insuffisance cardiaque très évoluée exigeant un traitement immédiat.

Dans ce dernier cas, on fait habituellement appel à des systèmes dits de contre-pulsion diastolique intra-aortique qui ont pour effet d'augmenter le flux coronaire au moment de la diastole et diminuer la

20

25

postcharge en aspirant le sang du coeur au moment de la systole. Pour mettre en place de tels appareils, on introduit dans l'aorte du patient, à partir de l'artère fémorale, un ballon que l'on gonfle au moment de la diastole et que l'on dégonfle au moment de la systole. L'introduction de ce ballon dans le système artériel du patient présente l'inconvénient de provoquer, lorsque son utilisation se prolonge dans le temps, des hémorragies, des infections des ischémies du membre inférieur et des thromboses fémoro-iliaques.

La présente invention se propose de remédier aux inconvénients des deux techniques d'intervention précitées en proposant un coeur bio-mécanique en mesure d'être opérationnel sitôt son implantation effectuée, si bien qu'il est en mesure d'être utilisé sur des patients qui possèdent une insuffisance cardiaque très évoluée, exigeant un traitement mécanique immédiat.

La présente invention a ainsi pour objet un coeur bio-mécanique du type comportant des moyens de contrepulsion diastolique extra-aortique constitués d'une
cage de pompage, disposée entre deux conduits d'une
dérivation aortique, dont l'actionnement est commandé
par un muscle excité par des impulsions électriques,
caractérisé en ce que les parois internes de la cage de
pompage, reçoivent un ballon, de section droite
sensiblement annulaire, de façon à ménager un canal
axial en communication avec les deux conduits de la
dérivation aortique, qui est relié par un tube souple à
des moyens permettant d'injecter dans le dit ballon un

25

flux gazeux apte à le gonfler, de façon à diminuer la section de passage du canal axial et à le dégonfler de façon à augmenter ladite section de passage. Dans une variante de mise en oeuvre de l'invention, le flux gazeux est constitué d'hélium.

La présente invention est particulièrement intéressante en ce qu'elle permet de rendre un coeur bio-mécanique immédiatement efficace, sans attendre un délai d'entraînement du muscle 8. Par ailleurs, le système de contre-pulsion diastolique extra-aortique suivant l'invention ne nécessite pas d'interrompre la phase d'entraînement musculaire du muscle 8 et peut même contribuer à améliorer l'entraînement de celui-ci.

On décrira ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, diverses formes d'exécution de la présente invention, en référence au dessin annexé sur lequel :

La figure 1 est une vue schématique d'un coeur bio-mécanique suivant l'état antérieur de la technique, mis en oeuvre dans une application aorto-aortique.

La figure 2 est une vue en coupe longitudinale d'un coeur bio-mécanique suivant l'invention.

La figure 3 est une vue schématique d'un coeur bio-mécanique suivant l'invention, du type de celui représenté sur la figure 2, et qui est mis en oeuvre dans un application aorto-aortique du type de celle représentée sur la figure 1.

La figure 4 est une vue schématique d'un mode de mise en oeuvre, dans une application apico-aortique, du coeur bio-mécanique représenté sur la figure 2.

15

20

25

Sur la figure 1, on a représenté un coeur 1 et son aorte 3, sur laquelle on a branché une dérivation 6 formée d'un conduit 5 qui part de l'amont de l'aorte 3, qui traverse une cage de pompage tubulaire 7 pour ressortir de celle-ci par un conduit 9 qui est relié à une partie aval de l'aorte 3. La cage de pompage 7 est globalement constituée d'une enceinte déformable formant pompe qui est actionnée par un muscle 8, notamment par un muscle squelettique de type grande dorsal, qui pour ce faire est enroulé autour de la cage de pompage 7. Les contractions du muscle 8 sont déclenchées par un myostimulateur 11, lui-même synchronisé avec les mouvements cardiaques par un capteur 13 fixé sur le coeur 1 auquel il est relié. Lorsque le muscle 8 n'est pas excité, c'est-à-dire lorsqu'il est relâché, la cage 7 possède alors un grand diamètre et lorsque le muscle 8 est excité, elle est alors contractée si bien que la section de passage dans la cage 7 est réduite .

Dans ces conditions, lorsque la valve aortique 10 est fermée (ce qui est détecté par le capteur 13, et ce qui correspond à la diastole) le myostimulateur 11 envoie une impulsion électrique au muscle 8, qui est en synchronisme avec la diastole. Le muscle 8 est alors excité et comprime la cage de pompage 7, si bien que le sang qui traverse celle-ci est refoulé à la fois vers l'amont et vers l'aval. Vers l'amont, cet afflux de sang augmente la circulation sanguine dans les artères coronaires, et vers l'aval il améliore la circulation

sanguine se faisant par l'aorte 3. Lorsque la valve aortique 10 est ouverte (ce qui correspond alors à la systole), le muscle 8 n'est pas excité électriquement, si bien qu'il se relâche et que la cage 7 retrouve son volume, créant ainsi une dépression qui favorise la circulation sanguine dans l'aorte 3.

On a représenté sur la figure 2, sous forme schématique, un coeur bio-mécanique à contre-pulsion diastolique qui peut aussi bien être utilisé dans des applications aorto-aortiques, (figure 3) qu'apico-aortiques (figure 4). Ce coeur a été disposé dans une dérivation 6 crée sur l'aorte 3 par deux conduits 5 et 9, une cage de pompage 7 autour de laquelle a été enroulée un muscle squelettique destiné, comme mentionné précédemment, à comprimer la cage de pompage 7 lorsqu'il est électriquement excité.

10

20

25

Suivant l'invention, la cage de pompage comprend sur sa surface interne 12, un ballon 15 de section droite sensiblement annulaire, de façon à ménager un canal axial 17 qui est relié au conduit amont 5 et aval 9 de la dérivation 6. Le ballon 15 est relié par un tube souple 19 qui sort de la peau après un long trajet sous-cutané, à un générateur externe de pression et de vide 20 en mesure successivement dans le ballon 15 une pression, notamment par injection d'un gaz tel que de l'hélium, et un vide par aspiration, de façon, en synchronisme avec la diastole et la systole cardiaque, à gonfler et dégonfler le ballon 15. Pour assurer un

synchronisme, le générateur de pression et de vide 20 est en communication avec le coeur natif 1 par une liaison 22 et une électrode d'écoute 24 implantable ou cutanée. Dans le mode de mise en oeuvre aorto-aortique représenté sur la figure 3, le fonctionnement du dispositif est du même type que celui décrit sur la figure 1, à la différence que, au lieu d'exciter le muscle 8 par une décharge électrique afin de comprimer la cage de pompage 7 de façon à expulser le sang contenu dans la dérivation 6, on assure le gonflage du ballon 15, en insufflant dans celui-ci de l'hélium par la canalisation 19. De même, au lieu de laisser le muscle 8 se détendre, ce qui avait pour effet de permettre à la cage de pompage de reprendre son volume créant ainsi une aspiration par la conduite 5, on crée le vide dans le ballon 15 pour rétracter celui-ci.

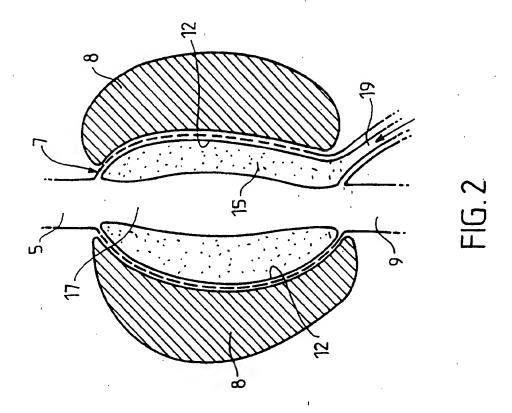
La présente invention présente un certain nombre d'avantages et tout d'abord celui de rendre un coeur bio-mécanique immédiatement efficace, sans attendre un délai d'entraînement du muscle 8. Par ailleurs, le système de contre-pulsion diastolique extra-aortique suivant l'invention ne nécessite pas d'interrompre la phase d'entraînement musculaire du muscle 8 et peut même contribuer à améliorer l'entraînement de celui-ci. Lorsque la phase d'entraînement du muscle 8 est terminée, on peut soit éliminer le tube 19 au travers de l'orifice cutané, soit le laisser en place en le coupant au ras de la peau et en l'enfouissant dans les tissus sous-cutanés.

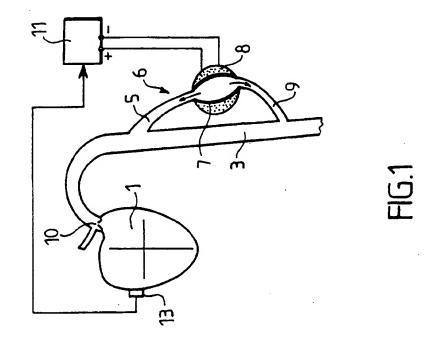
Le système de contre-pulsion diastolique suivant l'invention peut également être mis en oeuvre dans des coeurs bio-mécaniques avec des valves d'admission et de refoulement ainsi que ceux utilisés dans dispositions apico-aortiques. dites Dans cette disposition, le flux sanguin provenant du ventricule gauche du coeur 1 pénètre dans le canal 17 au moment de la systole et est éjecté dans l'aorte 3 au moment de la diastole.

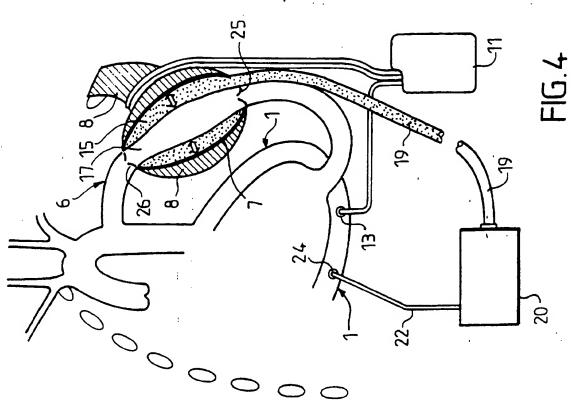
valve d'admission 25 10 et une valve de refoulement 26 évitent le flux rétrograde dans le ventricule gauche, ce qui serait extrêmement délétère sur un plan hémodynamique. La valve d'admission 25 est ouverte et la valve de refoulement 26 est fermée au moment de la systole. La valve d'admission 25 est 15 fermée et la valve de refoulement 26 est ouverte au moment de la diastole. Le ballon de contre-pulsion extra-aortique 15 a les mêmes effets dans cette configuration apico-aortique que dans la configuration 20 aorto-aortique. La déflation du ballon 15 pendant la systole, la valve de refoulement 26 étant fermée, facilite le remplissage du canal 17 où le sang est aspiré du fait du vide créé. Le gonflage du ballon 15 pendant la diastole, la valve d'admission 25 étant fermée, permet l'éjection de ce volume de sang dans l'aorte 3 au travers de la valve de refoulement 26 qui est alors ouverte.

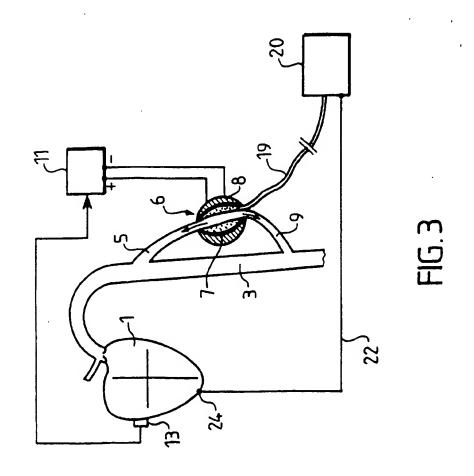
REVENDICATIONS

- 1.- Coeur bio-mécanique du type comportant des moyens de contre-pulsion diastolique extra-aortique, constitués d'une cage de pompage (7), disposée entre deux conduits (5,9) d'une dérivation aortique (6) dont l'actionnement est commandé par un muscle (8) excité par des impulsions électriques, caractérisé en ce que parois internes de la cage de pompage (7), recoivent un ballon (15) de section droite sensiblement annulaire, de façon à ménager un canal axial (17) en communication avec les deux conduits (5,9) de la dérivation aortique (6), qui est relié par un tube souple (19) à des moyens (20) aptes à injecter dans le dit ballon (15) un flux gazeux apte à le gonfler, de facon à diminuer la section de passage du canal axial (17) puis à le dégonfler, de façon à augmenter ladite section de passage (17).
- 2.- Coeur suivant la revendication 1 caractérisé 20 en ce que le flux gazeux est constitué d'hélium.









INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 97/01385

A. CLASSIF IPC 6	CATION OF SUBJECT MATTER A61M1/10 A61M1/12			
	· .			
According to	International Patent Classification(IPC) or to both national classifi	cation and IPC		
	SEARCHED	No. o. mbolo		
IPC 6	cumentation searched (classification system followed by classifical $A61M$	uon symbolisi)		
Documentati	ion searched other than minimum documentation to the extent that	such documents are included in the fields sea	erched	
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data t	pase and, where practical, search terms used)		
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category '	Citation of document, with indication, where appropriate, of the n	elevant passages	Relevant to claim No.	
A	WO 94 26326 A (GULDNER, THUAUDE November 1994 cited in the application see page 10, line 3 - page 12, see figures 4-6			
A	WO 92 08500 A (CHIU) 29 May 199 see page 8, line 34 - page 10, see figure 4A	1		
A	US 4 685 446 A (CHOY) 11 August see column 4, line 55 - line 61 see column 5, line 21 - line 45 see figure 9	2		
Furl	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	prainex.	
"A" docum	ategories of cited documents : nent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance	T" later document published after the inte or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or the invention	the application but	
filing "L" docum which	ent which may throw doubts on priority claim(s) or n is cited to establish the publicationdate of another	cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the do "Y" document of particular relevance; the	"X" document of particular relevance; the ctalmed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone. "Y" document of particular relevance; the claimed invention document be particular to involve an inventive step when the	
citation or other special reason (as specified) "O" document reterring to an oral disclosure, use, exhibition or other means of the means of the means occurred to involve an inventive steed document is combined with one or more other suments, such combination being obvious to a per in the art. "A" document member of the same patent family				
	e actual completion of the international search	Date of mailing of the international se		
	10 November 1997	17/11/1997		
Name and	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer		
	NL - 2280 HV Rijawijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Ser (-21-70) 340-3018	Schönleben, J		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/FR 97/01385

	atent document d in search rep		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
₩O	9426326	A	24-11-94	FR FR FR AU CA EP JP	2705238 A 2708857 A 2711062 A 6799894 A 2162585 A 0774984 A 9506517 T	25-11-94 17-02-95 21-04-95 12-12-94 24-11-94 28-05-97 30-06-97
WO	9208500	A	29-05-92	US	5429584 A	04-07-95
US	4685446	A	11-08-87	US US	4902273 A 4771765 A	20-02-90 20-09-88

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

			PC1/PK 9//01303		
a.classen CIB 6	AENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE A61M1/10 A61M1/12				
	afication internationale des brevets (CIB) ou à la tois seton la classificat	lon nationale et la CIB	3		
	ES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE on minimale consultée (système de classification suivi des symboles de	classement)			
CIB 6	A61M	,			
Documentati	ion consultée autre que la documentationminimale dans la mesure ou ce	es documents relèven	nt des domaines aur leaquels a porté la recherche		
Base de don utilisés)	nnées électronique consultée au cours de la recherche internationale (no	om de la base de donn	nées, et si ceta est réalisable, termes de recherche		
0 DOC!!!!	ENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication de	s passages pertinents	no. des revendications visées		
A	WO 94 26326 A (GULDNER, THUAUDET) novembre 1994	24	1		
	cité dans la demande	iana 23	1.		
	voir page 10, ligne 3 - page 12, l voir figures 4-6	rgile 23			
A	WO 92 08500 A (CHIU) 29 mai 1992 voir page 8, ligne 34 - page 10, l voir figure 4A	1			
A	US 4 685 446 A (CHOY) 11 août 1987 voir colonne 4, ligne 55 - ligne 6 voir colonne 5, ligne 21 - ligne 4 voir figure 9	2			
Voir	la suite du cadre C pour la finde la liste des documents	X Les documents	is de familles de brevets sont indiqués en annexe		
"A" docum consi	ent définissant l'état général de latechnique, non déré comme particulièrement pertinent	date de priorité et l technique pertiner	publié après la date de dépôt international ou la rriappartenenant pas à l'état de la nt, mais ctépour comprendre le principe stituant la base de l'Invention		
"E" document antérieur, mais publié à la date dedépôt international ou après cette date "X" document particulièrement pertinent; finvention revendiquée ne être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une act					
"L" docum priorit autre	ont au document considéré isolément èrement pertinent; l'invention revendiquée idérée comme impliquant une activité inventive ent est associé à un ou plusieurs autres				
"O" docum une e "P" docum	ent est associe à un ou plusieurs autres Ame nature, cette combinaison étant évidente De du métler Dantie de la même famillede brevets				
·	rieurement à la date de priorité revendiquée "8 uelle la recherche internationale a étéeffectivement achevée		du présent rapport de recherche internationale		
	10 novembre 1997	17/11/1	1997		
Nom et add	resee postale de l'administrationchargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2	Fonctionnaire auto	orise) .		
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nt, Fax: (+31-70) 340-3016	Schönle	eben, J		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Ronseignements relatifs aux membres de families de brevets

PCT/FR 97/01385

Document bre au rapport de re		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 94263	26 A	24-11-94	FR 2705238 A FR 2708857 A FR 2711062 A AU 6799894 A CA 2162585 A EP 0774984 A JP 9506517 T	25-11-94 17-02-95 21-04-95 12-12-94 24-11-94 28-05-97 30-06-97
WO 92085	600 A	29-05-92	US 5,429584 A	04-07-95
US 46854	146 A	11-08-87	US 4902273 A US 4771765 A	20-02-90 20-09-88